脳と機械の双方向通信を実現する多点光刺激可能な 剣山状シリコン神経プローブの開発

Development of multi-shank Si neural probe array with optical stimulation for Brain-Machine-Interface

	2167008					
研究代表者 (助成金受領者)	東北大学大学院医工学研究科	博士後期課程	原	島	卓	也
共同研究者	東北大学大学院医工学研究科	教 授	田	中		徹

[研究の目的]

近年の計測・微細加工技術の発展に伴い, 脳 と機械を接続する Brain-Machine-Interface の 研究が大きく進展しており, 脳の神経活動を計 測することでコンピュータや機械の義手を操作 することが実現されている。人間の認識や意識 に対して遅れることなく, また感覚を正確に読 み取るには神経活動の高速かつ高分解能での計 測が求められる。さらに, 脳の感覚野を適切に 刺激することで感覚の再生も可能になることが 期待されている。本研究では, 多点光刺激機構 と多点記録電極を三次元的に集積した剣山状シ リコン神経プローブの開発を行い, 脳と機械の 双方向通信の実現に貢献することを目的とする。

[研究内容, 成果]

1. ミラー付き光導波路集積 Si 神経プローブ

近年のオプトジェネティクス技術によって可 能となった光刺激は,従来の電気や薬物を用い た方法よりも精密に選択性を持った神経刺激が 実現でき,大きな注目を集めている。光刺激で は様々な方法が提案されているが,神経プロー ブにアセンブリされた複数の光導波路と外部光 源を使って神経細胞を光刺激する手法は,精密 な光刺激が可能,光源の切り替えが容易等の利 点を有している。これまで光導波路の作製に半 導体微細加工技術を用いた報告が多数なされて いるが,それらは光の照射方向が光導波路の方 向と同じ,つまり神経プローブの刺入方向と同 じ向きに光照射される。大脳皮質のような層状 を成す部位への神経プローブ刺入と光刺激を試 みた場合に複数の層を同時に光刺激してしまう ことが懸念される。

そこで、我々はシリコンの結晶異方性を用い て光導波路先端に55°のミラー構造を作製する ことで、光照射方向をシリコン神経プローブ刺 入方向とほぼ垂直にすることが可能なシリコン 神経プローブを作製した。図1に作製した反射 ミラー集積シリコン神経プローブを示す。本プ ローブは幅 150 µm のプローブ上に 16 点の記 録電極と8本の光導波路を集積している。反射 ミラー部分以外の光導波路上を遮光金属で覆う ことで、光の漏れを塞げるため、正確な光照射 が可能になる。光導波路先端には 55°のミラー 構造が作製されておりミラー構造によって光の 照射方向の変化を、アガロースを用いた光照射 実験で確認した。また、記録電極の平均イン ピーダンスは 1000 Hz 時に 1.7 MΩ であり、神 経活動を記録するのに十分な性能を満たしてい ることも確認できた。



図1 ミラー付き光導波路集積 Si 神経プローブ

2. 応力センサ集積 Si 神経プローブ

シリコン神経プローブは半導体微細加工技術 の伸展に伴い様々な機構の集積が可能になった。 しかし, 脆性なシリコンを使用しているため刺 入時異常が生じると破損の恐れがある。そこで, 応力センサをシリコン神経プローブに集積する ことで, 刺入時にシリコン神経プローブに加わ る力をモニタリングし, 刺入に異常があった際 に脆性な神経プローブが破損する前に刺入を停 止し, 破損を防ぐことが可能になる。図2に作 製した応力センサ集積シリコン神経プローブを 示す。

応力のセンシングにはピエゾ抵抗効果を利用 する。ピエゾ抵抗効果は荷重に対して金属や半 導体の電気抵抗値が変化する現象であり,半導 体の抵抗値測定により変形量の変化を検出する ことができる。本応力センサは刺入時に生じる 力をせん断応力として受けるように設計されて おり,小さな力も感度良く連続的に検出するこ とができる。

作製した応力センサを用いて異なる硬さの2 層で構成されたアガロースへのプローブ刺入を 行い,その間の抵抗値の変化を測定した。図3



図2 応力センサ集積シリコン神経プローブ



に刺入による抵抗値の変化を示す。実線はセン サ部の抵抗値を,破線はプローブに加わる力を 外部ロードセルで計測した結果を示している。 図3中の"a~f"はプローブ刺入時の特徴的な 状態を示している。"b"はプローブ先端がア ガロース表面を貫通したことを示しており,ア ガロースの変形が戻ることによってプローブに 加わる力が減少していることが分かる。プロー ブの刺入停止を示している"e"でも同様のこ とが発生している。抵抗値変化がロードセルに よって計測されたプローブに加わる力と一致し ているため,作製したセンサはプローブ刺入時 の特徴的な現象のモニタリングを達成したこと を確認した。

3. 三次元積層 Si 神経プローブ

立体的かつ複雑な構造を有している脳内の神 経回路網の研究では、三次元的に高密度配置さ れた記録電極を有する神経プローブを用いた神 経活動の解析が有効である。これまでに記録点 を三次元的に配置した神経プローブはいくつか 報告されているが、作製方法による制約から1 本のプローブシャンクに対して1点の記録電極 しか搭載できないものや、複数の記録電極を搭 載していても三次元配置のために機械的なはめ 込み構造を必要とするものなど、電極密度や加 工精度に課題がある。

我々は高い電極密度と加工精度を有する三次 元神経活動記録のための積層シリコン神経プ ローブアレイを開発した。図4に作製した積層 シリコン神経プローブアレイを示す。このシリ コン神経プローブアレイは多数の記録電極を搭 載した複数のシャンクを有する単層プローブを, スペーサを介して熱圧着で積層することで三次

Overall view

元的に記録電極を配置できる。13 電極を搭載 したシャンクを4本有する単層プローブ3 個を 2つのスペーサで積層することで,12本のシャ ンクと156の記録電極を三次元的に配置できて いる。

積層後にTMAHを用いたシリコンの異方性 エッチングを行うことによって、シリコン神経 プローブを低侵襲化させることができる。図5 に低侵襲化前後の三次元積層シリコン神経プ ローブを示す。異方性エッチングによってシャ ンクの断面形状を四角形から三角形にして断面 積を減らし、刺入後の脳神経の圧迫を低減して いる。また、シャンク先端を尖鋭化することで 刺入に必要な力や脳の変形を減らしている。

次に三次元積層シリコン神経プローブの刺入 特性について述べる。刺入特性の測定のために 以下の手順でプローブを脳を模したアガロース (0.6 wt%) へ刺入した。

- プローブ先端がアガロースの表面に接触 して 0.1 mN の力が加わまで 5 µm/s の速 度で降下
- 10,100,1000 μm/s の速度で2 mm 降下 (刺入)
- 3. 180 s 静止
- 4. 10 µm/s の速度で上昇(引抜)

Electrode pitch 100 µm 500 µm Recording electrode 500 µm

図4 三次元積層シリコン神経プローブ

上記の手順2~4の間にプローブへ加わる力 をプローブに取り付けたロードセルで測定した。



図5 シリコン神経プローブの低侵襲化



図6に刺入特性を示す。実線が低侵襲化した三 次元積層シリコン神経プローブ,破線が低侵襲 化していない三次元積層シリコン神経プローブ を示している。

図6より, 10,100,1000 µm/s の全ての刺入速 度で尖鋭化による刺入特性の向上が確認された。

低侵襲化させた三次元積層シリコン神経プ ローブをマウスの硬膜上よりマニュピュレータ を用いて約 1000 µm/s で刺入したところ,硬 膜を貫通して脳への刺入を達成した。この結果 より,本神経プローブを用いることで三次元的 な神経活動の解析を達成できることが確認され た。

[今後の研究の方向性, 課題]

本研究では脳と機械の双方向通信の実現に貢 献することを目的として光導波路,応力センサ, 三次元積層などの種々の要素技術を確立させて きた。今後,これらの要素技術を組み合わせて 多点光刺激機構と多点記録電極を三次元的に集 積した剣山状シリコン神経プローブを開発する ことで,脳への情報入力の仕組みと三次元的な 神経回路網が解明されていくだろう。しかし, 本研究の三次元積層シリコン神経プローブには 長期埋植時の取得信号劣化の知見が不足してい る。そのため,今後は長期埋植時の取得信号を 評価する必要がある。

[成果の発表, 論文等] (謝辞有)

- <u>Takuya Harashima</u>, Takumi Morikawa, Hisashi Kino, Takafumi Fukushima and Tetsu Tanaka: Development of Si Neural Probe with Piezoresistive Force Sensor for Insertion Force Monitoring, Extended Abstracts of the 2016 International Conference on Solid State Devices and Materials, pp. 409–410, 2016
- 2 <u>Takuya Harashima</u>, Takumi Morikawa, Hisashi Kino, Takafumi Fukushima and Tetsu Tanaka: Development of Si neural probe with piezoresistive force sensor for minimally invasive and precise monitoring of insertion forces, Japanese Journal of Applied Physics 56, 04CM04, 2017
- ③ <u>Takuya Harashima</u>, Takumi Morikawa, Hisashi Kino, Takafumi Fukushima, Norihiro Katayama and Tetsu Tanaka : Development of Vertically–Stacked Multi–Shank Si Neural Probe Array with Sharpened Tip for Cubic Spatial Recording, Extended Abstracts of the 2017 International Conference on Solid State Devices and Materials, pp. 269–270, 2017